

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

Nº

608

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GUILLIEN Andrée, Mary-Josette

née le 14 Mars 1935

à Tiaret (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PROTHIPENDYL

DANS LA

RÉINSERTION SOCIALE DU MALADE MENTAL

Président : J. DELAY, Professeur

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PROTHIPENDYL
DANS LA REINSERTION SOCIALE DU MALADE MENTAL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

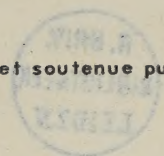
par

GUILLIEN Andrée, Mary-Josette

née le 14 Mars 1935

à Tiaret (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PROTHIPENDYL

DANS LA

RÉINSERTION SOCIALE DU MALADE MENTAL

Président : J. DELAY, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinei (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARÇHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale		DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Medecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (G.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) GUYOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUI (J.) JEROME (H.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Anesthésiologie		Parasitologie	BARCAT (J.) SINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.)
Bactériologie		Pathologie chirurgicale	(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYQUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale			
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) RENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURRY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DUCSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCO (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Hygiène	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Maladies infectieuses	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.)		
Médecine du travail	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Neuro-chirurgie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	
Obstétrique			
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LÉCHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie		Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMÉLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELAY

Membre de l'Académie Française

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Commandeur de l'Ordre de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A MADemoisELLE LE DoctEUR COLMART

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Chef de Service à l'Hôpital
Psychiatrique de Clermont

En témoignage de gratitude
pour les conseils et l'aide
précieuse qu'elle a bien
voulu nous témoigner.

A MESSIEURS CAPRON et LEFRANÇOIS

Internes à l'Hôpital Psychiatrique de Clermont

Avec nos remerciements amicaux.

A MA SOEUR

A MES PARENTS

INTRODUCTION

L'introduction de la chimiothérapie dans la thérapeutique psychiatrique a ouvert une ère nouvelle dans la science des maladies mentales. L'accumulation des expérimentations de drogues psychotropes, qui chaque jour paraissent en plus grand nombre, apportent chaque fois un peu plus d'éclaircissement dans cette discipline qui n'existe guère que depuis une centaine d'années.

Une nouvelle science est née de ces études, la psychopharmacologie, grâce à laquelle l'évolution des maladies mentales est déjà profondément modifiée. Les nouvelles acquisitions scientifiques et thérapeutiques ont amené de grands changements dans la physionomie des hôpitaux psychiatriques : elles ont considérablement amélioré la vie quotidienne du malade mental en milieu hospitalier et facilité sa réadaptation à une vie sociale.

Dans ce travail nous avons essayé d'expérimenter une nouvelle drogue psycholeptique en milieu hospitalier, pour évaluer ses effets thérapeutiques sur l'évolution des affections mentales chroniques, en considérant plus spécialement son action sur la réadaptation vis-à-vis

du milieu social humain extérieur ; à ces fins, nous avons porté notre choix sur le prothipendyl dont les études antérieures dans le traitement des états aigus des maladies chroniques ont permis notre orientation dans ce sens un peu différent.

°
° °

CHAPITRE I

PLACE DES NEUROLEPTIQUES DANSLA THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

Les données fondamentales qui permirent une révolution dans la thérapeutique des maladies mentales, proviennent de la découverte en 1952 d'une chimiothérapie applicable d'abord aux psychoses majeures.

En effet, après des siècles d'impuissance à laquelle était réduite la médecine devant les maladies mentales, l'apparition des méthodes de choc, chimiques d'abord puis physiques, permirent d'obtenir les premiers résultats positifs : la cure insulinique mise au point par Sakel en 1935, puis l'utilisation du Cardiazol appliquée par Mezzuna en 1937, et enfin l'électro-choc que découvrit Ceretti en 1939, permirent d'obtenir des améliorations notables, mais très vite les cliniciens s'aperçurent qu'elles étaient éphémères ; une autre limite de ces méthodes fut leur caractère agressif qui restreignait leurs indications, et, ce dont on s'aperçut avec un peu de recul, leur inefficacité sur l'évolution des maladies mentales.

Ainsi, l'apparition de la chimiothérapie allait changer totalement la physionomie de l'hôpital psychiatrique classique, et l'efficacité de cette thérapeutique allant en s'améliorant, des problèmes nouveaux se posaient, notamment la réorganisation de l'assistance aux malades mentaux.

On connaissait depuis l'antiquité l'action bénéfique des sédatifs d'origine végétale sur les maladies mentales ; mais c'est seulement au XIXème siècle que la possibilité de réaliser les premières synthèses chimiques va permettre à la thérapeutique de sortir de son empirisme.

L'apparition des barbituriques inaugure la chimiothérapie moderne, qui s'oriente vers un traitement plus spécifique des affections mentales avec la cure de sommeil et l'hibernothérapie. Mais jusqu'à la découverte de barbituriques nouveaux d'élimination rapide, les inconvénients de l'accumulation des barbiturates en cures prolongées limitèrent énormément les indications de cette thérapeutique. D'autre part, celle-ci se révéla moins puissante que les thérapeutiques de choc qui avaient de plus l'avantage d'agir non seulement sur le système nerveux central, mais surtout sur le psychisme même du malade.

Bien que les résultats donnés par ces diverses méthodes fussent non négligeables, la physionomie de l'hôpital psychiatrique n'en fût que peu affectée, il faudra encore attendre plus de quinze ans pour que commencent à s'ouvrir les portes des "asiles". Ce que n'avaient pu donner les méthodes de choc, des méthodes moins violentes et moins agressives furent proposées pour le réaliser.

C'est en Janvier 1952 que paraît l'article principes de Laborit (3) sur l'utilisation de la chlorpromazine dans l'hibernation artificielle ; Laborit l'emploie en association avec la péthidine et signale son action potentialisatrice des hypnotiques et des anesthésiques.

H. Ey, A. Deschamps et d'autres auteurs, dont J. Hamon, voient tout de suite l'intérêt de cette méthode et tentent d'appliquer l'hibernothérapie aux affections psychiatriques. En même temps, l'apparition de la phénothiazine donne un regain d'intérêt aux traitements par "cure de sommeil", ce que permet l'association chlorpromazine, hypnotiques. (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Au cours d'essais systématiques de cure de sommeil utilisant la chlorpromazine en association avec les barbituriques, J. Delay et P. Deniker découvrent l'efficacité de la chlorpromazine utilisée SEULE et son pouvoir thérapeutique propre. Ils publient en Mai 1952 la première communication sur le traitement des affections mentales par la chlorpromazine "utilisée seule en cure prolongée continue". (10, 11, 12).

Pour comprendre l'évolution de cette chimiothérapie, nous avons essayé de distinguer trois étapes.

1ère étape

APPARITION DE LA CHLORPROMAZINE

TRAITEMENT DES PSYCHOSES AIGÜES

Après la première publication de J. Delay et P. Deniker, la technique de l'emploi de la chlorpromazine seule est expérimentée un peu partout par les cliniciens, et bientôt paraît toute une série de communications qui tentent de préciser le domaine et le mode d'action de cette drogue, en même temps que les pharmacologues étudient plus profondément ses propriétés pharmacodynamiques (13, 14).

A l'heure actuelle, la bibliographie sur ce sujet est si importante qu'il faudrait pratiquement citer tous les travaux qui ont été faits en psychiatrie depuis 1952, si l'on voulait être complet ; car si tous

ne traitent pas de la chlorpromazine, celle-ci reste le critère de référence dans toute étude d'une nouvelle drogue psycholeptique.

Mais déjà il ressortait des premières études que la chlorpromazine n'était pas seulement une thérapeutique symptomatique de l'agitation, mais une thérapeutique véritablement psychiatrique, capable de réduire les psychoses, maniaques, confusionnelles ou schizophréniques.

On l'avait en effet utilisée tout d'abord pour supprimer l'agitation, notamment des états maniaques et des accès aigus des psychoses, entre autres de la schizophrénie ; mais on n'était pas encore sûre que la cure de chlorpromazine soit autre chose qu'un traitement symptomatique et qu'elle puisse remplacer les méthodes de choc avec plus d'efficacité (21, 69, 70).

En Décembre 1953 une nouvelle drogue à mode d'action centrale faisait son apparition : la Réserpine, alcaloïde extrait de *Rauwolfia Serpentina*, utilisée empiriquement depuis longtemps par la Médecine Indienne, comme calmant (15, 16).

Des essais cliniques de ce produit se soldaient par des résultats très positifs, et bien que sur le plan biochimique surtout et pharmacologique le mode d'action se soit montré très différent de celui de la chlorpromazine, sur le plan clinique l'identité s'avérait remarquable (17, 18, 19, 20).

Avec l'efficacité de ces thérapeutiques, on observa des incidents secondaires : icterès, troubles allergiques, troubles végétatifs et des troubles neurologiques particuliers comme le syndrome parkinsonien. J. Delay et P. Deniker se sont particulièrement intéressés à ce sujet et, à l'occasion d'essai de nouveaux dérivés de la phénothiazine, ils observèrent d'autres incidents comme le syndrome extra-pyramidal et le syndrome psychomoteur accompagné parfois d'un aspect hystéroïde (21, 22, 23, 24).

Ces incidents secondaires se sont montrés en relation avec l'efficacité de la thérapeutique, et plus

tard on a tenté d'ouvrir une voie nouvelle en synthétisant des dérivés plus puissants, c'est-à-dire qui possèdent des effets secondaires plus accentués, et qui sont, par conséquent, plus efficaces, tel un dérivé butyrophénone, l'halopéridol, ou la thiopropérazine ; tous ces dérivés se sont montrés capables, avec un maximum d'intensité, de rapidité et de régularité, de provoquer la plupart des syndromes neurologiques décrits sous l'action des neuroleptiques.

Mais avant que soit entrevu ce problème, une autre question avait été soulevée très tôt : ces nouveaux dérivés si efficaces sur les accès aigus, pourraient-ils avoir un pouvoir curatif sur les affections psychiatriques chroniques ?

C'est au Colloque International (27, 30) sur la chlorpromazine en Octobre 1955, à Paris, qu'on entame les premières discussions sur le traitement des psychoses chroniques, notamment de la schizophrénie ; mais il est encore trop tôt pour qu'il en soit tiré des conclusions.

C'est à partir de 1958 qu'on peut apprécier les résultats obtenus ; et dans une publication, J. Delay, P. Deniker et R. Ropert concluent (31) à "son utilisation possible en cures très prolongées dans le traitement des psychoses chroniques".

°
° °

2ème étapeCODIFICATION DES CURES NEUROLEPTIQUESDANS LES PSYCHOSES CHRONIQUES

Ainsi se dessine une deuxième étape de la chimiothérapie psychiatrique, pendant laquelle se précise le rôle des neuroleptiques notamment dans les schizophrénies d'évolution ancienne et les délires chroniques, susceptibles de rémissions à condition que la cure soit suffisamment prolongée (25, 26, 29).

Dans cette même année 1955, commençait aux Etats Unis l'expérimentation clinique d'un dérivé chimique, d'une tout autre famille, le méprobamate, dérivé des curarisants, suivi très vite de toute une série de corps voisins, que l'on classera plus tard, parmi les tranquillisants, dont la sphère d'action est très différente.

En même temps, les laboratoires de recherche tentèrent de développer, à partir du noyau actif de la chlorpromazine, toute une série de corps, soit pour supprimer certains des effets secondaires, soit pour trouver une drogue plus active. En quelques années apparurent de très nombreux dérivés de la phénothiazine.

C'est au Congrès de psycho-pharmacologie de Rome, en 1958, que l'on put apprécier pleinement les changements amenés par la chimiothérapie dans la population hospitalière. Des statistiques établies dans différents pays, il ressortait ceci : le nombre des sorties dépassait le nombre des entrées (28).

Il devenait donc possible de faire sortir des services fermés toute une catégorie de malades ; la durée de l'hospitalisation en était diminuée d'autant ; mais pour les psychoses chroniques, même si l'amélioration était très nette, on ne pouvait parler de guérison, mais seulement de rémission.

3ème étapeLES CURES D'ENTRETIEN

Dès lors, on entre dans la 3ème étape de cette évolution thérapeutique. La rémission obtenue, il s'agissait maintenant de savoir s'il était possible d'arrêter l'évolution des psychoses chroniques. C'était tout le problème de la cure d'entretien, c'est-à-dire du traitement continu. Actuellement, aucune synthèse n'a été faite sur l'ensemble de cette question qui nous permette de tirer des conclusions valables. Mais (Cameron et Sandison), ces conséquences entraînent déjà une réorganisation de l'hygiène mentale en général. Il faudrait encore plus de recul pour apprécier cette thérapeutique à long terme, dans la prévention des rechutes, et c'est un autre aspect de la thérapeutique chimiothérapique qui apparaît : par sa simplicité d'administration, elle permet un long traitement hors de l'hôpital psychiatrique, facilement accepté par le malade lui-même et la société qui l'entoure, avec des inconvénients mineurs, tous les effets secondaires étant labiles après l'arrêt du médicament. Cette thérapeutique par drogue est donc extrêmement précieuse pour la "resocialisation" du malade, que ce soit à l'intérieur même de l'hôpital par l'intermédiaire de l'ergothérapie, ou à l'extérieur (32, 33, 34).

On tend donc de plus en plus à instaurer un traitement continu, analogue à celui de l'épilepsie, la cessation de la drogue entraînant souvent la rechute ou bien une "dépression mentale".

°
° °

CHAPITRE II

DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS

DES DROGUES PSYCHOTROPES

Avec la chimiothérapie psychiatrique, une nouvelle orientation de la recherche était nécessaire; au IIème Congrès Mondial de Psychiatrie à Zurich, en Septembre 1957, fut créé un Collegium International de Neuro-psycho-pharmacologicum (CINP) qui a déjà tenu ses deux premières assises à Rome en 1958 et à Bâle en 1960.

Lors de ces réunions, un problème fondamental fut longuement discuté, celui de la classification.

En effet, dès 1955 avec l'apparition de drogues appartenant à des familles chimiques diverses, soit issues de la chimie de synthèse, soit de la pharmacologie végétale, se montrant actives sur des processus mentaux parfois contraires, le besoin s'est fait sentir de définir des termes correspondants à ces nouveaux phénomènes, et ensuite de classer ces substances.

DEFINITIONS

En effet, le terme de drogues psychotropes désignant l'ensemble des substances chimiques qui peuvent modifier l'activité mentale, est par trop vague, car

il s'applique aussi bien à des drogues utilisées à des fins thérapeutiques qu'à des drogues utilisées pour déclencher des psychoses expérimentales ; c'est-à-dire aux premières, à action excitante ou au contraire sédative, (qui méritent le nom de médicaments), et aux autres, capables d'instaurer un régime onirique pathologique, ce terme ne pouvait être appliqué qu'avec beaucoup de circonspection.

C'est J. Delay qui, en 1957, proposa une terminologie aujourd'hui acceptée par la plupart des psychiatres et psychopharmacologues (35). Il définit d'abord le terme général de psycholeptiques, dont le "suffixe leptique (du grec lambano) indique l'action de prendre en abaissant ; précédé du préfixe ana (en haut) qui indique l'action de prendre en élevant ; précédé du préfixe péjoratif dys qui indique l'action de prendre en déviant".

CLASSIFICATIONS

Cette terminologie admise, la classification des drogues psychotropes donnée par J. Delay comprend donc 3 grands groupes (36).

Les Psycholeptiques

comprennent toutes les substances qui produisent une réduction de l'activité mentale, c'est-à-dire qui la dépriment. Ils sont divisés en 3 sous-groupes.

a) Les hypnotiques

permettent de reproduire différents degrés de dissolution de la conscience vigile.

b) Les neuroleptiques (38)

réduisent les tensions émotionnelles et reproduisent des états d'indifférence ou de neutralité affective, adiaphorie et ataraxie, ou condition imperturbable ; mais ils reproduisent

aussi divers syndromes neurologiques, c'est ce qui les distingue du sous-groupe suivant.

c) Les tranquillisants (39)

qui agissent sur la tension émotionnelle et l'anxiété.

Les Psycho-analeptiques

comprennent toutes les substances qui excitent l'activité mentale.

Dans le groupe des psycho-analeptiques entrent toutes les substances qui excitent l'activité mentale.

On y distingue trois sous-groupes.

a) Les stimulants de la vigilance

psychotoniques comme les amphétamines par exemple (37), antagonistes des hypnotiques.

b) Les thymo-analeptiques

ou anti-dépresseurs (ou psycho-energizer) sous-groupe récemment isolé lorsqu'on découvre l'imipramine et l'iproniazide, et qui agissent électivement sur les états de dépression psychique qu'ils sont capables de combattre.

c) Les autres stimulants psychiques

qui "ne sont à proprement parler ni des antagonistes du sommeil et des hypnotiques, ni des médicaments capables d'inverser l'humeur dépressive..." (36). Parmi eux, certains sont capables à doses plus élevées de produire une activité hallucinatoire et délirante, ce qui les rapproche du 3° groupe.

Les Psycho-dysleptiques

substances qui engendrent une déviation de l'activité mentale : hallucinations et illusions, états oniriques et oniroïdes, états de confusion ou de dépersonnalisation, c'est-à-dire qui produisent une psychose artificielle ou "model psychosis", tels sont

par exemple la mescaline ou le LSD 25.

D'autres classifications ont été proposées, notamment par N.S. Kline (40, 41, 42) qui propose lui aussi trois groupes :

- "Psychohibitors"
- "Psycho activators"
- "Psycho mimetics"

Si la classification proposée par J. Delay est une classification clinique, d'autres auteurs comme E. Jacobsen ont cherché à donner une classification pharmacologique en étudiant les effets des drogues psychotropes sur diverses fonctions du système nerveux central, et leurs effets secondaires sur d'autres fonctions végétatives, permettant ainsi de grouper ensemble celles qui ont en commun certaines propriétés (43).

Nous donnerons ici la classification proposée par le "groupe d'étude des drogues ataractiques et hallucinogènes" de l'O.M.S. (1959)
Ils distinguent 7 groupes distincts.

- a) Les tranquillisants majeurs ou "neuroleptiques"
type chlorpromazine - réserpine
- b) Les tranquillisants mineurs
type hydroxyzine
- c) Les sédatifs tranquillisants
type méprobamate
- d) Les hypno-sédatifs
type penthobarbital
- e) Les drogues d'action centrale anti-acétyl-choline
type bémactazine
- f) Les stimulants (psychotoniques)
type amphétamine et iproniazide

g) Les psychosomimétiques (hallucinogènes)

type mescaline - LSD

°
° °

Pour ce travail d'expérimentation clinique, nous prendrons la classification de J. Delay ; nous n'en retiendrons ici que le premier groupe, les psycholeptiques, et parmi eux nous nous intéresserons particulièrement aux neuroleptiques dont le chef de file reste incontestablement la chlorpromazine, qui sert comme critère de comparaison pour toute nouvelle drogue neuroleptique que proposent les psycho-pharmacologues aux cliniciens.

°
° °

CHAPITRE III

APPARITION DU PROTHIPENDYL

INTRODUCTION

En effet, après la chlorpromazine, les pharmacologues ont cherché à synthétiser d'autres phénothiazines dans le but d'obtenir soit une activité plus grande, soit au contraire moins d'effets secondaires gênants dans les cures de longue durée, soit une efficacité plus importante dans les cas rebelles ou récidivants, notamment les psychoses chroniques et surtout la schizophrénie.

On peut classer les dérivés apparus par rapport à la chlorpromazine,

- en dérivés moins puissants qui avaient moins d'effets secondaires, comme la promazine ou la méthopromazine;
- en dérivés plus puissants, comme l'acépromazine ou la thiopropérazine;
- ou en dérivés d'action qualitativement différente comme la prochlorpérazine.

HISTORIQUE

En Janvier 1958, des auteurs Viennois, St. Hift et K. Kryspin-Exner publient les résultats des premiers essais cliniques d'un nouveau dérivé de la phénothiazine dont l'étude pharmacologique venait d'être faite par A. Von Schlichtegroll à Francfort quelques mois plus tôt (44). Ces auteurs s'intéressent à ce dérivé, le chlorhydrate de prothipendyl, en pensant trouver une substance de remplacement de la chlorpromazine, et présentant de nets avantages sur celle-ci.

D'emblée, des auteurs Autrichiens puis Allemands orientent leur expérimentation sur la phase aiguë des psychoses et relèvent parmi leurs lots de malades, schizophrènes, excitation maniaque. Mais ils signalent déjà (St. Hift et K. Kryspin-Exner) l'efficacité de cette drogue dans les traitements à long terme de la schizophrénie et insistent notamment sur la constance de son action qui ne diminue pas avec la durée du traitement, contrairement à ce qui se passe parfois avec la chlorpromazine.

Le prothipendyl n'est introduit en France qu'en 1960 ; en 1961 paraissent, à peu près au même moment, les articles de J.J. Rondepierre et R. Ropert (45), de P. Huguenard (46), le premier sur les applications du prothipendyl dans son domaine d'origine, la psychiatrie, le second en médecine générale, plus précisément en anesthésiologie.

L'avantage incontestable du prothipendyl ClH réside dans la rareté de ses effets secondaires, avantage qui a été souligné par tous les cliniciens qui l'ont expérimenté ; il faut signaler principalement l'absence d'effets secondaires neurologiques qui augmente encore la maniabilité de ce produit.

D'autre part, le prothipendyl a donné des résultats dans des domaines aussi différents que l'anesthésiologie (47, 48), l'allergologie (51) ou la neurologie (54)

Nous pouvons citer son emploi dans la prémédication opératoire, en neurochirurgie (49) ou en chirurgie générale (50), dans la préparation à certaines

explorations para-chirurgicales, par exemple, endo-bronchiques (52, 53) ou dans le traitement de la toxémie gravidique (55), domaines très divers comme nous le voyons.

Il a même trouvé son application dans la médecine générale (56, 57, 58)

°
° °

CHAPITRE IV

· PHARMACOLOGIE DU PROTHIPENDYL

Dès 1957, on connaissait les propriétés anti-histaminiques et donc anti-allergiques des dérivés des thiophényl pyridylamines. En étudiant la pharmacologie de cette famille chimique, on remarqua que ces corps avaient une action inhibitrice sur le système nerveux central et périphérique qui ressemblait à celle des drogues psycholeptiques.

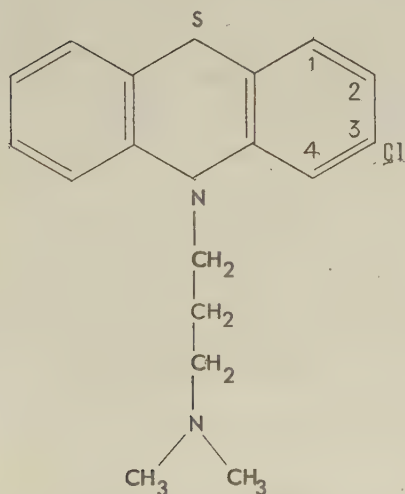
Von Schlichtegroll s'est occupé de ces études pharmacologiques le premier et pour approfondir ce sujet et trouver une molécule plus puissante quant à ses propriétés neuroleptiques, il a été amené à tester systématiquement une centaine de dérivés de cette famille chimique (59). Il a sélectionné 7 méthodes, et donc 7 critères, pour les sélectionner.

- 1° L'inhibition de la motilité spontanée de la souris et l'inhibition de l'excitation provoquée par un stimulant du système nerveux central.
- 2° Inhibition du réflexe postural ou du réflexe de redressement (chez la souris).

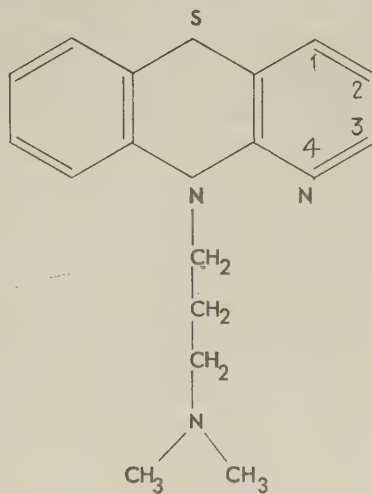
- 3° Absence d'action cataleptique.
- 4° Inhibition des réactions d'agressivité du poisson combattant (*Beta splendens*).
- 5° Potentialisation d'une drogue qui inhibe l'activité centrale : par exemple potentialisation des analgésiques.
- 6° Potentialisation (barbituriques) des hypnotiques.
- 7° Action sur le système neuro-végétatif, provoquant par exemple une hypotension.

Répondant à ces divers critères il a réussi à isoler, parmi une centaine de dérivés synthétiques, un dérivé qui est le diméthyl-N-propyl-thiophényl-pyridylamine encore appelé LG 206, prothipendyl et commercialisé sous le nom de DOMINAL. Ce corps montra une forte action sédative, adrénalitique et potentialisatrice des analgésiques et des barbituriques ; d'autre part, l'indice thérapeutique (rapport de la dose toxique à la dose efficace) était favorable.

La formule développée du corps est la suivante :
(il est actif sous forme de chlorhydrate).



Chlorpromazine



Dominal

Il diffère du noyau des phénothiazines : un des noyaux benzoliques est remplacé par un noyau pyridinique.

D'autre part, comme la promazine, il ne possède pas de chlore en position 3 sur le noyau central.

Il se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, facilement soluble dans l'eau.

La pharmacologie de ce produit a été étudiée chez la souris principalement. Elle montre la bonne tolérance de ce produit chez l'animal.

La toxicité aiguë indiquée par le fabricant :

Chez la souris, la DL 50 est de 415 ± 31 mg/kg par voie orale et de 308 mg/kg par voie sous-cutanée et de 49 ± 4 mg/kg en injection intra-veineuse. (la DL 50 est comptée après 24 heures). (64)

Chez le chat anesthésié, la mort survient pour une dose de 30 mg/kg en injection intra-veineuse.

La toxicité chronique : étudiée sur 6 mois de cure par administration quotidienne de doses supérieures aux doses thérapeutiques chez le rat, le chien et le singe ; le produit n'a pas montré de modification de la croissance, du poids et de la morbidité ; ce corps semble notamment ne pas avoir d'action granulocyto-toxique.

PHARMACOLOGIE GENERALE

- Action sur le système cardio-vasculaire : c'est un sympatho-adrénolytique, mais il est sans effet sur la nor-adrénaline qui est ainsi capable de corriger son action hypotensive (68).
- C'est un anti-histaminique, confirmation donnée par son action anti-allergique.
- Il est anti-émétique : quand on utilise le test de la bascule (action vestibulaire) ou lorsqu'on utilise la stimulation chimique (apomorphine) : il se révèle donc un bon anti-émétique central (60).

- . C'est un spasmolytique sans doute par action directe musculotrope, plus, que par son action neurotrope.
- . Enfin il posséderait une action anti-sérotonine à faible dose.

PSYCHO-PHARMACOLOGIE

Il ressort des études faites chez l'animal que le prothipendyl se montre un bon

- inhibiteur de la motilité spontanée de la souris et de la réaction d'agressivité du poisson combattant.
- il abolit les réflexes conditionnés, les réflexes non conditionnés restant normaux.
- il a une action tranquillisante, après administration préalable d'un psychotonique ou après excitation par stimuli électriques.
- son action cataleptique est faible, peut-être même absente, il est sans effet extra pyramidal.
- bien qu'en lui même le dérivé ne soit pas hypnotique, il potentialise les narcotiques, ainsi que les substances analgésiques et dépressives.
- d'autre part des études sur l'activité électrique du cortex ont montré que, chez le lapin, son principal point d'action serait l'hippocampe (62).
- des études similaires faites avec la chlorpromazine montrent que celle-ci agirait plutôt au niveau de la substance réticulée.

L'E.E.G. montre des modifications du rythme de veille, et à 3 mg/kg il y a inhibition de la réaction d'éveil.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES SECONDAIRES

Quelques auteurs ont apporté d'autres précisions pharmacologiques sur le prothipendyl.

- Les Canadiens (63) ont étudié l'effet anti-sialologue du prothipendyl, qui s'est révélé sur ce plan égal à la prochlorpénazine ou à la lévomépromazine.
- Une autre étude intéressante montrait l'influence du prothipendyl sur le système cardio-vasculaire, entre autre la pression sanguine, et sa comparaison avec d'autres neuroleptiques (65).
- Des travaux comparatifs des retentissements des cures neuroleptiques, et notamment du prothipendyl, sur l'hématologie et l'hématopoïèse ont intéressé différents auteurs Allemands, qui ont conclu au peu d'agressivité de cette substance sur la formule sanguine (61-64)
- Enfin des travaux récents sur la potentialisation de l'alcool par les tranquillisants, ont mis l'accent sur le danger de l'administration simultanée de neuroleptiques et d'alcool (66).
- Il faut signaler aussi des études plus théoriques conduites avec le prothipendyl, tel le transport de molécules marquées de Na ou P après neuroleptiques (67).

De toutes ces études pharmacologiques, tant générales que spéciales, il ressort que l'on peut classer le prothipendyl dans le cadre des neuroleptiques, si l'on prend la classification de J. Delay. Si l'on se réfère à celle du groupe de recherches des drogues ataractiques de l'O.M.S. en 1959 (Jacobsen) (43) on peut le placer entre les tranquillisants majeurs (Major tranquilizers) et les tranquillisants mineurs (Minor tranquilizers).

De toutes ces propriétés brièvement passées en revue, il ressort que le prothipendyl a une originalité qui réside en sa faible activité cataleptique, par conséquent on peut supposer que ce neuroleptique sera peu agressif, c'est à dire qu'il donnera lieu à peu d'incidents secondaires.

En pratique nous pouvons déjà prévoir que ce produit est très maniable, et donc qu'en pourra l'utiliser dans le traitement des psychoses chroniques, qui nécessitant une cure de longue durée, seront plus facilement réalisables avec une drogue peu agressive.

CHAPITRE V

MATÉRIEL ET MÉTHODES

MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Quand on entreprend l'essai clinique d'une nouvelle thérapeutique neuroleptique, dans des conditions données d'avance par le contexte hospitalier souvent peu favorable à une expérimentation véritablement scientifique, une question se pose tout de suite : quel critère faudra-t-il choisir pour juger de l'efficacité de la drogue essayée sur la ou les affections mentales choisies ?

Comme nous ne possédons actuellement aucun critère biologique certain spécifique des différentes catégories de maladies mentales, nous en sommes réduits à une appréciation, trop souvent subjective, des modifications du comportement humain. P. Pichot, au Congrès de Bâle en 1960 (71) a fait le tour de ce problème.

Il divise les méthodes d'évaluation du comportement en deux sortes :

- les méthodes d'observation clinique
- les méthodes psychométriques

La plupart des expérimentateurs doivent se contenter de l'observation clinique, faute d'un

personnel suffisant et compétent et de matériel pour une évaluation psychométrique, qui, d'autre part, est limitée par le choix des sujets d'expérimentation.

Pour juger de l'évolution clinique d'un malade mental, on peut soit évaluer globalement son amélioration " vis-à-vis de la désadaptation sociale" antérieure par exemple, soit utiliser une méthode analytique quantitative où l'appréciation porte sur "certains aspects isolés du comportement, sur certains symptômes". (70)

Le critère d'adaptation sociale est l'un des meilleurs évidemment et des plus faciles à évaluer ; d'autre part, si l'on veut augmenter la valeur des données statistiques d'un essai clinique, il est nécessaire de considérer, en comparaison avec le groupe expérimental, un groupe témoin. Mais c'est encore là une grande difficulté, les malades hospitalisés étant très souvent abondamment et diversement drogués, donc peu faciles à classer en séries.

Pour ce travail nous avons choisi, dans le cadre d'un hôpital psychiatrique départemental, un groupe de malades présentant une psychose chronique ancienne.

Le cadre d'un hôpital départemental présentait en lui-même des avantages très importants, mais aussi des inconvénients.

Avantages : une population hospitalière se montant à un nombre important de malades (il compte, en permanence, approximativement 4000 malades), d'où la possibilité de faire un choix très exact des sujets susceptibles de répondre à l'expérimentation ; d'autre part, ces sujets en général ont été traités antérieurement par la chimiothérapie.

Inconvénients : personnel hospitalier insuffisant en nombre, et parfois peu spécialisé, d'où difficulté supplémentaire pour apprécier les résultats d'un essai clinique sur un grand nombre de sujets, et notamment les modifications du syndrome spécifique de chaque malade.

Nous avons donc été obligé de choisir des "grands syndromes" comme le délire, les hallucinations, l'état d'excitation, l'état dépressif, l'insomnie, pour apprécier leur modification et donc l'évolution de la maladie.

Malgré la grossièreté de cette appréciation, il est tout de même possible d'apprécier l'effet thérapeutique d'une drogue, surtout si l'on compare ses résultats cliniques à son action pharmacologique. Cette quotation délicate exigerait d'être faite dans un service spécialisé, possédant des techniciens nombreux et compétents, nous ne pouvons nous en contenter dans un service d'hôpital psychiatrique classique. Dans ce cadre, nous sommes obligé d'utiliser une deuxième évaluation, prenant comme critère le comportement social du malade, et là apparaît un autre intérêt de cette question, offrant un avantage pour les services fermés dans la mesure où la plupart de ceux-ci sont composés de salles communes comportant souvent une cinquantaine de malades et parfois plus ; le comportement social des malades devenant primordial dans ces conditions, il était intéressant d'essayer une drogue qui semblait, d'après les essais antérieurs, améliorer et faciliter la resocialisation du malade, l'atmosphère de la salle commune pouvant s'en trouver notablement changée.

Autre difficulté qu'il faut signaler aussi : la surveillance du malade en milieu extra-hospitalier après sa sortie du service.

°
° °

CHOIX DES SUJETS D'EXPERIMENTATION

Notre choix s'est porté sur le groupe des psychoses chroniques d'évolution ancienne, en éliminant à peu près totalement les accès aigus de ces psychoses. La distribution des différentes affections psychiatriques est la suivante, dans ce groupe d'essai qui comportait 105 malades, toutes de sexe féminin.

TABEAU 1

Catégories des malades

Diagnostic	Nombre de malades
Arriération mentale accompagnée de troubles du caractère	8
Etat dépressif névrotique, probablement début de schizophrénie	3
<u>Psychoses endogènes :</u>	
- Groupe des schizophrénies	61
- Psychoses thymiques	
mélancolie	1
psychose maniaco-dépressive	1
<u>Psychoses exogènes :</u>	
Traumatisme crânien	1
Psychose d'involution	13
Epilepsie	12 + 1
Syphilis nerveuse	2
Démence éthylique	2

Dans toutes les statistiques suivantes, nous ne compterons pas les 12 épileptiques (dont les résultats statistiques seront donnés à part), les chiffres suivants portant ainsi sur un nombre global de sujets de 93.

La répartition de l'âge de nos malades est le suivant

TABLEAU II

Répartition des âges	Nombre de malades
de 0 à 29 ans	17
de 30 à 44 ans	23
de 45 à 54 ans	23
de 55 à 64 ans	18
65 ans et au-delà	12

Nous voyons ainsi que 53 de nos sujets sur 93 sont âgés de plus de 45 ans.

Toutes les malades choisies pour cet essai ont déjà subi des traitements neuroleptiques, certaines, celles qui ont plusieurs années d'internement, ont eu des cures de Sakel et des séries d'électrochocs. Parmi les neuroleptiques antérieurement reçus, on relève parmi les neuroleptiques majeurs et par ordre de fréquence : le largactil, l'halopéridol et chez quelques-unes : majeuretil, stémétal, réserpine, nozinan. Parmi les neuroleptiques mineurs : équanil et melleril, en général en association avec des majeurs. Deux malades ont eu et ont encore régulièrement des traitements anti-syphilitiques spécifiques.

TECHNIQUE DE LA CURE

J. Délay écrivait en 1952, parlant de la cure neuroleptique : " Nous avons essayé d'obtenir une action continue et prolongée du traitement grâce à l'administration intramusculaire et orale, à intervalles réguliers. La durée du traitement est variable selon les cas et ne dépend pas des effets symptomatiques qui sont relativement précoces et spectaculaires mais plutôt de la gravité et du caractère plus ou moins rebelle de l'affection traitée " (68). Cette codification de la cure neuroleptique est toujours valable, et notre travail étant orienté plutôt vers la cure d'entretien, nous avons essayé de pratiquer des traitements assez longs, à des doses moyennes et non à des doses d'attaque.

Pour la technique générale de la cure d'essai de prothipendyl, nos malades se divisent en 3 groupes.

1°) - 1er groupe de 43 malades -

Chez ceux-ci, après arrêt des traitements antérieurs, on a donné le prothipendyl seul, par voie uniquement orale, à une dose moyenne journalière variant de 200 à 400 mg, en comprimés dosés à 50 mg (appellation Dominal Fort).

Chez 10 de ces malades, on a été obligé d'associer, en cours de traitement, un autre neuroleptique : majeur chez 4 malades (Halopéridol ou Largactil) ; mineur chez les 6 autres (Nozinan ou Equanil). Toutes ces malades ont été mises au traitement le 15 Novembre 1961, et comptent donc actuellement 5 mois et demi de cure.

2°) - 2ème groupe de 50 malades -

Parmi ceux-ci, après arrêt des traitements antérieurs, on a donné le prothipendyl seul, par voie intramusculaire chez 37 malades, à la dose de 240 mg (3 injections journalières d'ampoules dosées à 80 mg).

Les autres malades ont eu 150 mg par jour, par voie orale.

Ayant choisi des psychoses d'évolution ancienne, les malades ont en général derrière elles un long passé hospitalier. Il est difficile de donner des chiffres exacts sur le nombre des internements, le passé de ces malades chroniques étant souvent mal connu, étant donné la déficience des renseignements donnés par les familles. Nous pouvons donc donner les chiffres approximatifs suivants : 50 % des sujets en sont à leur premier internement, les autres ayant plus de deux internements à leur actif.

La durée du dernier internement se répartit de la façon suivante :

TABLEAU. III

Durée du dernier internement	Nombre de malades
Moins d' 1 an	19
de 1 à 2 ans	11)
	·) 75 %
plus de 2 ans	63)

Donc les 2/3 des malades sont internées depuis plus de 2 ans.

°
° °

L'administration parentérale a été interrompue après une cure variant de 3 à 4 semaines pour passer à l'administration par voie orale de 150 mg par jour, nous en verrons plus loin les raisons.

Associations :

- . Chez 13 malades, on a associé un deuxième neuroleptique.
- . Chez 5 malades, on a associé d'emblée Dominal et soit Halopéridol, soit Largactil.
- . Chez les 8 autres, on a associé le deuxième neuroleptique, après passage de la cure de Dominal par voie parentérale à la voie orale, le deuxième étant soit Largactil, soit Halopéridol, soit Nozinan.

Ce deuxième groupe se distingue du premier par un autre point : la durée de la cure. La cure a été commencée entre le 15 et le 30 Janvier 1962 chez 46 malades, et début Mars chez les 4 autres ; il y a donc un recul de 3 mois à 3 mois et demi pour en apprécier les résultats.

3°) - 3ème groupe : 12 épileptiques -

Ces malades ont eu une cure parentérale de prothipendyl à raison de 3 injections intramusculaires par jour, soit 240 mg, ceci pendant une semaine. Puis, ensuite 300 mg par voie orale.

°
° °

CHAPITRE VI

R E S U L T A T S

Nous allons donner d'emblée les résultats de cet essai clinique, sous forme de tableaux, ce qui permet d'avoir une vue d'ensemble des effets thérapeutiques de ce produit. Nous allons donner, pour chacun des deux premiers groupes, deux tableaux basés sur une quotation différente.

A - Un tableau de la quotation de la modification du syndrome, libellé ainsi :

Echec : - aucune modification.
 - aggravation.
 - rechute après amélioration.

+ : amélioration d'un symptôme.

++ : amélioration du syndrome.

Rémission : disparition des grands syndromes.

B - Le deuxième tableau est basé sur le critère de réadaptation sociale du malade.

Echec : - aucune modification du comportement social.

- retour à l'apragmatisme.

+ : amélioration : petite activité en salle - sociabilité.

++ : amélioration : activité ergothérapique régulière.

+++ : Bonne réinsertion sociale - activités de groupe (activités théâtrales - chorale, bal) - sortie.

•
• •

G R O U P E I

Nombre de malades	43				
Durée de la cure	5 mois 1/2				
Doses moyennes de prothipendyl	200-400 mg				
Voie d'administration	per os				
<u>Tableau A : quotation de la modification du syndrome</u>		Association à d'autres neuroleptiques			
		Halopéridol	Nozinan	Théralène	Equanil
Echec	16	3			
Amélioration +	7	1	1		
Amélioration ++	9	2	1		
Rémission	11	1		1	1
<u>Tableau B : quotation du comportement social</u>					
Echec	12	2			
Amélioration +	5				
Amélioration ++	8	2	2		
Réinsertion sociale +++	18	2		1	1

G R O U P E II

Nombre de malades	50					
Durée de la cure	3 mois					
Doses moyennes de prothipendyl	150-300 mg					
Voie d'administration	3 semaines : I.M. puis per os					
<u>Tableau A - Résultats</u>		Association à d'autres neuroleptiques				
		Largactil	Nozinan	Tofranil	Halopéridol	Surmontil
Echec	26	2	1	1	1	
Amélioration +	13	4				
Amélioration ++	6		1			
Rémissions	5				1	1
<u>Tableau B</u>						
Echec	18	3				
Amélioration +	7	1	1		1	
Amélioration ++	18	2	1	1		
Réinsertion sociale +++	7				1	1

G R O U P E III

Catégorie	Nombre	Doses et voie d'administration du prothipendyl	Résultats de la cure
Epileptiques	12	voie parentérale..... 240 mg puis voie orale 300 mg	amélioration E.E.G. et clinique chez 1 malade E.E.G. inchangé - pas de recru- descence des crises chez 10 malades Aggravation E.E.G. et clinique chez 1 malade.

INCIDENTS ET TOLERANCE DE LA CURE DE PROTHIPENDYL

Tolérance générale

Le prothipendyl qui a été donné à doses élevées chez certaines de nos malades (600 et 800 mg) a été très bien toléré à cette posologie par celles-ci, n'entraînant jamais de somnolence, sauf chez un sujet présentant une insomnie rebelle, et chez laquelle on avait associé des barbituriques, qui a présenté une somnolence très importante en rapport avec l'action potentialisatrice du prothipendyl sur les hypnotiques. Contrairement, un nombre important des autres malades ont présenté, au cours des deux premières semaines de la cure, une phase de subexcitation nette.

On peut signaler d'autre part la disparition chez un sujet d'une obésité résultant d'une cure neuroleptique.

L'administration par voie parentérale a été généralement bien supportée ; mais cette voie nécessitant 3 injections intramusculaires par jour, celles-ci donnent, après une certaine durée de cure, des inductions intramusculaires douloureuses.

Syndrome neurologique des neuroleptiques

Aucune malade n'a présenté de syndrome parkinsonien ou extra-pyramidal.

Au contraire, le prothipendyl semblerait avoir un effet antagoniste sur le syndrome parkinsonien engendré par d'autres neuroleptiques. En effet, chez deux malades traitées l'une par l'association Largactil-Halopéridol, l'autre par le Majeptil et chez qui il existait un important tremblement parkinsonien, il y a eu régression nette et rapide de celui-ci avec le début de la cure de Dominal ; et, ce qui est plus important, ce symptôme a régressé alors même que le neuroleptique qui l'avait déclenché était toujours donné, mais en association avec le prothipendyl.

Incidents cardio-vasculaires

Dans 75 % des cas, on a signalé une tachycardie en début de traitement.

D'autre part, durant la première semaine du traitement, de nombreuses malades ont fait de petits malaises, avec nausées et bouffées de chaleur ; deux seulement ont été accompagnés de collapsus et ont nécessité l'arrêt du traitement, ceci chez des malades séniles, à la dose de 150 mg par jour.

Incidents gastro-intestinaux, hépatiques et allergiques

Parfaite tolérance : aucun ictère, aucun trouble cutané.

En résumé, cette drogue est très bien tolérée et donc facilement acceptée par les malades, n'entraînant aucun effet secondaire marquant.

°
° °

OBSERVATIONS

Nous allons approfondir maintenant les cas de quelques malades qui nous ont paru intéressants, parmi les résultats de cette expérimentation.

Nous avons pratiqué chez tous ces sujets les explorations biologiques de routine (urée, cholestérol, glycémie, numération et formule sanguine, B.W., E.E.G.) qui n'ont pas donné de résultats s'éloignant de la moyenne normale.

°
° °

OBSERVATIONS

Obs. 1Malades du groupe N° 1

Mademoiselle MO... 26 ans, célibataire, sans profession, sans antécédent héréditaire décelable a été admise en service fermé pour la deuxième fois en avril 1960. Elle présentait à l'entrée un état délirant avec hallucinations auditives et cénesthésiques, syndrome semblant évoluer depuis l'âge de 16 ans et ayant nécessité de nombreux internements ; au cours des internements précédents, la malade suivit différents traitements, cure de Sakel, électro-chocs, amenant une brève rémission suivie d'une rechute rapide de son état psychopathique.

A l'entrée et durant tout son séjour dans le service, elle présente des troubles importants du cours de la pensée avec barrages, des hallucinations auditives "un franc-maçon lui parle", "les tuyaux lui chuchotent des mots d'amour", des troubles cénesthésiques entraînant une satisfaction sexuelle. Ce syndrome conduit à mettre la malade à la chimiothérapie, d'abord au largactil, puis au majeptil, sans succès, celle-ci restant apragmatique, autistique, délirante. Le 15 novembre 1961, on arrête les traitements aux neuroleptiques associés, et on donne à la malade 600 mg de dominal, en comprimés ; fin novembre on note déjà une amélioration du comportement social, la malade accepte d'aller à l'ergothérapie, mais reste instable et présente un état de subexcitation avec troubles du sommeil, bavardage incessant avec tendance à la logorrhée. Après 6 semaines de traitement, elle accepte les activités de groupe, et devient de plus en plus régulière dans son travail, tandis que son délire s'efface.

Actuellement après 5 mois de traitement, sans aucun incident secondaire, la malade a une activité régulière, une critique très satisfaisante de son délire, une bonne resocialisation. Nous la considérons comme stabilisée et sa sortie est envisagée.

Obs. 2

Mademoiselle BA... 30 ans, célibataire, sténo-dactylo, sans antécédent héréditaire signalé, est admise en service fermé le 17 avril 1961 pour un état dépressif atypique. C'est son troisième internement en 4 ans : au cours de son premier séjour elle a suivi une cure de Sakel de 38 comas, puis à son deuxième séjour elle a été mise au Nozinan, ces traitements ayant amené une amélioration transitoire, mais tous les deux suivis de rechute : la malade présentant de nouveau un état délirant, avec syndrome d'influence sur thème de persécution, avec interprétations multiples, et sentiment d'étrangeté, "elle est persuadée qu'on se sert d'elle pour faire des expériences scientifiques", réaction anti-sociale, elle se réfugie dans une cabane au fond de la propriété de ses parents, parce qu'elle "gênait les gens", refus d'aliment, ébauche d'automatisme mental. Cet état fait mettre la malade dès son entrée au Nozinan, mais ce traitement amène peu d'amélioration ; la malade reste apragmatique, délirante, très hostile à sa famille refusant même de la voir au parloir. Le 15 novembre 1961 on lui donne d'abord 200 mg de dominal en comprimés, puis 240 mg par voie intra-musculaire, sans incidents secondaires, ni troubles végétatifs. L'amélioration est lente, progressive mais très satisfaisante : elle reprend peu à peu une activité dans le service, puis une activité de groupe, ses contacts avec sa famille s'améliorent jusqu'à une reprise normale de l'affectivité, elle manifeste beaucoup d'initiative. Nous la considérons comme très bien réadaptée et nous envisageons pour elle sa sortie avec reprise de son métier.

Obs. 3

Madame ALE... 53 ans, réfugiée espagnole sans profession, mariée avec un enfant (une fille elle même mariée) devenue veuve au cours de ce dernier internement, a été admise le 28 janvier 1961 pour état délirant sur thème de persécution. On relève dans ses antécédents un premier internement en 1959, mais ses troubles semblent évoluer depuis beaucoup plus longtemps. A l'entrée elle présente un délire de persécution à mécanisme interprétatif sur un fond de personnalité paranoïaque, avec réticence sthénique, plainte aux autorités, syndrome érotomaniaques avec fixation sur son gendre "elle veut divorcer et faire divorcer sa fille pour épouser son gendre" ; elle porte plainte contre deux de ses voisins qui "disaient que ses toilettes elle les gagnait avec des rendez-vous" ; protestation de moralité et interprétations multiples "les gens l'injurient dans la rue". Sur ce syndrome on tente de la mettre au Largactil, mais elle ne le supporte pas et on lui donne alors 150 mg de Nozinan. Sous traitement, dans le service elle reste interprétante, très méfiante, adoptant une attitude lointaine et contemptrice, totalement inactive. On la met le 15 novembre 1961 à 200 mg de Dominal ; durant la première semaine elle présente quelques incidents secondaires : impatience dans les jambes, akathisie, quelques malaises avec nausées et frissons, insomnies ; ces troubles disparaissent vers le 8^e ou 9^e jour du traitement, tandis que son délire s'efface jusqu'à la critique de ses idées délirantes, et que la malade devient sociable, active.

Elle sort pour trois mois d'essai, avec 150 mg de Dominal per os.

Obs. 4

Madame IUC... 49 ans, mariée sans enfant, infirmière est admise le 4 mars 1961 pour un état d'excitation extrêmement important avec agitation motrice intense, exaltation psychique, logorrhée intarissable, véritable "salade de mots", discours décousus souvent incohérents entrecoupés de chants en Français et en Allemand, de rires, de danses. Dans ses antécédents on relève un traumatisme crânien survenu le 1er octobre 1958 et dont il subsiste une cicatrice frontale antérieure droite ; 6 mois après son accident, le 9 avril 1959 elle est admise d'urgence dans un hôpital général pour un état d'excitation intense. Depuis cette époque elle présente un état d'excitation à rechutes qui lui a valu 9 internements en 3 ans, avec des intervalles de stabilité de 1 mois en moyenne entre ces internements.

A l'entrée on pratique les examens de routine, et en particulier un E.E.G., le 25 avril 1961 qui montre "un tracé anormal du fait de l'abondance des rythmes lents diffus, sans signe de localisation". Une radiographie du crâne de la même époque ne montre rien d'anormal.

La malade ayant suivi lors de ses internements antérieurs, cure de Sakel, de sommeil, électro-chocs, chimiothérapie (largactil, Majeptil, Nozinan) et gardénal, on la met à son entrée à 20 mg d'halopéridol intra-musculaire, puis 8 jours après on arrête ce traitement et on lui redonne du largactil jusqu'à 800 mg par jour avec 200 mg de Stémétil, l'état d'excitation de la malade ayant nécessité ce changement de thérapeutique. Pendant deux mois cet état d'excitation reste inchangé, la malade est agressive avec le personnel, incontinente, insomniaque, hurlant tout le temps. Puis une amélioration s'amorce, on baisse les doses de neuroleptiques ; immédiatement l'état d'excitation reprend et reste inchangé jusqu'en octobre 1961. Le 15 novembre 1961 on lui donne 600 mg de Dominal associé à 400 mg de Stémétil (puis on descendra à 200 mg). Il y a alors une période d'inversion thymique de courte durée. Puis après 10 jours de traitement, il y a amélioration rapidement progressive : l'état d'excitation

disparaît, la malade devient douce, active, travailleuse, lucide. Elle est actuellement stabilisée depuis 4 mois, durée de stabilisation qu'elle n'avait jamais atteinte. Sa sortie est envisagée.

Obs. 5

Madame BAR... 54 ans, sans profession, deux mariages avec des éthyliques, 4 enfants dont 2 morts en bas âge ; est internée dans le service depuis mai 1955 pour une psychose délirante à structure paraphrénique ; vaste délire imaginatif de filiation : "elle est issue d'une famille princière et en a eu la révélation à l'âge de 10 ans", persuadée qu'elle est à la tête d'une immense fortune dont on veut la spolier, ou bien "elle est la fille du Médecin-Chef du service" ; nombreuses interprétations et intuitions délirantes "on lui parle par la radio et la télévision", "Georges Guétary veut l'épouser". Elle passe ses journées à écrire des lettres pour "entretenir ses relations avec les grands de la terre".

Pendant son séjour, est traitée successivement par différents neuroleptiques : Largactil, Stémétil, Nozinan, sans régression de son délire. En novembre 1961 on lui donne 100 puis 250 mg de Dominal per os, et après 15 jours de traitement, brutalement il y a une amélioration remarquable ; la malade prend conscience de son état antérieur et le critique "je commence à penser que je n'étais pas dans le vrai", "j'ai eu un rêve irréalisable, j'en suis confuse et triste maintenant". Elle traverse alors une période dépressive, puis l'amélioration se poursuit, et la malade sort au début du mois de février 1962 ; depuis cette date son état s'est maintenu avec une dose de Dominal de 150 mg.

Obs. 6

Mademoiselle GRE... 34 ans, célibataire avec un enfant, bonne à tout faire, vivant maritalement avec un éthylique, est admise dans le service en mars 1961 pour un état délirant avec hallucinations, survenu huit jours après un accouchement par césarienne. Elle présente à l'entrée un syndrome discordant avec hallucinations auditives, "voix d'outre-tombe", psycho-sensorielles, syndromes d'influence, discours hermétiques, autisme, sentiment d'étrangeté de l'entourage. Son délire est mal systématisé. Il semble s'agir d'un syndrome schizophrénique grave évoluant certainement depuis de nombreuses années, bien que la malade n'ait pas été internée auparavant.

Elle est d'abord traitée par 50 mg de Largactil, puis on associe 250 mg de Nozinan, on passe ensuite à l'association Melleril-Tofranil, sans obtenir aucune amélioration, la malade restant apragmatique, indifférente, délirante.

On arrête tous les traitements antérieurs et on lui donne 600 mg de Dominal per os le 15 novembre 1961 ; il y a alors une très nette amélioration, la malade reprend ses activités, accepte d'aller à l'ergothérapie, se rend aux activités de groupe, théâtre notamment ; il y a une nette régression de son activité hallucinatoire, mais cependant sans critique des idées délirantes ; devant cette bonne réinsertion sociale on envisage la sortie quand brusquement en mars 1962 après 4 mois de traitement il y a reprise intense du délire, avec thymie dépressive, disparition de l'activité, autisme important. Il y a retour à l'état antérieur au traitement, la malade restant de nouveau confinée au lit.

Obs. 7Malades du groupe N° 2

Madame COGN... veuve âgée de 59 ans, séjourne dans le service depuis décembre 1959. Elle présentait à l'entrée un syndrome d'automatisme mental avec hallucinations auditives, commentaires des actes, ordres infusés ? vol de la pensée et désadaptation sociale, sur un état somatique médiocre. On retrouve dans ses antécédents un premier internement en 1951.

Durant son séjour dans le service, son comportement change peu : les phénomènes hallucinatoires et délirants persistent, elle reste apragmatique mésestimant totalement les difficultés de la vie. La mise au traitement à l'halopéridol n'améliore pas les choses, mais elle présente alors des signes d'imprégnation neuroleptique intenses : tremblements, rigidité, sialorrhée. Le 25 janvier 1962 on associe à l'halopéridol, 320 mg de Dominal en intra-musculaire, puis 8 jours après 300 mg en comprimés et on observe alors une régression rapide des signes d'imprégnation à l'halopéridol, en même temps que la malade reprend activité et initiative d'abord dans le service puis à l'extérieur et elle sort en mars 1962.

Obs. 8

Madame GUER... Âgée de 67 ans, séjournant depuis 1953 dans le service, ayant été internée une première fois à Ville Evrard en 1948, présentait à son admission une psychose intermittente avec accès d'excitation maniaque. On relève au cours de son séjour, en 1958 : aggravation des phénomènes hallucinatoires et d'un comportement agressif - en 1959-1960 : plusieurs accès d'excitation, alternés avec des épisodes dépressifs.

Elle suit divers traitements neuroleptiques : Largactil, Réserpine, Halopéridol qui l'améliorent temporairement. Au 25 janvier 1962 on associe 150 mg de Dominal intra-musculaire à 50 gouttes de Largactil, puis une semaine après on remplace par 300 mg per os, le Dominal injectable.

On observe alors une stabilisation de son état, reprise de la cohérence et de la sociabilité et enfin d'une activité régulière à l'intérieur du service.

Obs. 9

Madame VAIL... Âgée de 60 ans, mariée, sans profession, séjourne depuis 11 ans dans le service où elle avait été admise en octobre 1951 pour un état dépressif paraissant réactionnel chez une schizophrène, avec insomnie, apragmatisme total, fugues et idées de suicide. D'autre part la malade était en état de cachexie importante, pesant 35 kg à son entrée.

Durant son séjour elle subit divers traitements de choc, puis neuroleptiques, recevant du Largactil, Tofranil, Nozinan et Melleril. Les progrès sont minimes ; en décembre 1961 la malade est toujours inerte, confinée au lit, très difficile à alimenter, et au moment de la mise au traitement par le Dominal seul, à la dose de 160 mg en injections intra-musculaires, elle présente un état de démence complète avec mutisme total, opposition, gâtisme, raideur intermittente. Actuellement après 11 semaines de traitement elle montre une amélioration spectaculaire du comportement avec reprise de l'appétit, sociabilité et serviabilité, et d'autre part elle accepte d'avoir une activité dans le service où elle s'occupe aux travaux ménagers, et exprime sa joie après une sortie en groupe.

Obs. 10 Échec -

Mademoiselle IER... 27 ans admise pour la 4^e fois le 4 mars 1960 pour un état schizophrénique, avec apragmatisme total. Dans ses antécédents on relève un premier internement en 1954 puis deux autres en 1955 et 1958.

Sous l'effet d'une cure de 600 mg de Largactil, il y a une amélioration sensible avec reprise d'une petite activité, mais aucune initiative. Le 19 février 1962 on diminue la dose de Largactil à 150 mg et on y associe 150 mg de Dominal intra-musculaire.

Très rapidement il y a apparition d'un état d'incohérence, avec inattention totale et désorientation, syndrome d'influence et surtout impulsion, ce qui nous oblige à augmenter de nouveau la dose de Largactil à 600 mg puis à interrompre la cure de Dominal le 30 mars.

INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS

Nous allons maintenant essayer d'interpréter ces résultats et d'en faire une étude critique à la lumière des données psychopharmacologiques que nous possédons ; puis, en comparant les conclusions que nous pouvons en tirer à celles des autres expérimentateurs, nous tenterons d'en tirer des enseignements plus généraux (73)(76).

Les cliniciens qui, avant nous, avaient expérimenté le prothipendyl et tout d'abord les allemands, dont Jessel et Quandt, l'avaient principalement utilisé dans les affections mentales aiguës (74) (75). Mais déjà Jessel constatait dans ses conclusions :

" Un avantage du produit consiste dans le fait que les malades atteints de psychose endogène, traités par de très hautes doses, ne sont point confinés au lit, et que souvent, grâce au Dominal fort, ils pensent s'intégrer à une thérapeutique par le travail " (74).

Pour nous, nous avons préféré choisir une catégorie de malades beaucoup plus difficiles quant aux résultats qu'on en peut attendre ; d'emblée, en effet, nous avons éliminé tous les états aigus récents des psychoses chroniques. Nous avons voulu prendre intentionnellement des sujets dont l'état mental allait en se dégradant, ou se maintenait à un niveau très bas, état explicite par la durée de l'internement supérieur à 2 ans chez les 2/3 des malades, et d'autre part par la moyenne d'âge de ce lot d'essai qui oscille autour de 40 à 45 ans.

D'autre part, la plupart de ces malades traités souvent longuement antérieurement, présentaient de plus une certaine adaptation aux thérapeutiques neuroleptiques qui n'avaient pu jusque là amener de rémission ou d'amélioration durable de leur état.

Le plus grand obstacle de ce travail était à notre avis d'adapter un système de quotation satisfaisant, et d'autre part de pouvoir le réaliser dans les conditions qui nous étaient offertes. Comme nous l'avons dit plus haut, le cadre de l'hôpital départemental n'est pas exactement idéal pour effectuer un travail d'expérimentation scientifique qui demanderait une rigueur dans l'observation des malades que nous ne pouvons exiger d'un personnel hospitalier déjà surchargé de travail. Aussi a-t-il fallu nous contenter souvent de renseignements assez subjectifs.

En ce qui concerne le système de quotation lui même, il nous fallait en choisir un, différent de celui que l'on adopte généralement pour les états aigus. En effet nous avions à apprécier outre l'action de la drogue sur le syndrome particulier de chaque malade, action obligatoire pour que le médicament soit classé parmi les neuroleptiques, son action sur les modifications du comportement dans le milieu social bien particulier que représente un service fermé.

Il nous était difficile de mettre ces deux quotations en une seule, car, après la cure neuroleptique, quatre cas pouvaient se présenter :

- ou bien le syndrome était amélioré et le comportement social restait inchangé.
- ou bien au contraire il y avait sur ce plan un progrès important, alors que le syndrome n'était pas ébranlé.
- ou bien encore l'effacement du syndrome facilitait par là même la reprise de contacts sociaux normaux.
- ou enfin, par son effet calmant, la drogue pouvait agir positivement sur le comportement du malade et cette réintégration sociale par contre coup améliorait le

syndrome fondamental.

Une seule quotation ne nous permettrait pas une appréciation aussi sensible ; nous avons donc séparé un peu mécaniquement l'évaluation des modifications du syndrome de celle du comportement ; ce système est loin d'être parfait et ne donne qu'une idée assez grossière et globale des effets de la drogue.

Il est un autre point que nous ne pouvons non plus apprécier dans sa réalité, c'est l'évolution propre des malades que nous avons choisis.

En effet, bien que nous ayons théoriquement recruté des malades présentant des états chroniques stables, nous ne pouvons savoir si l'amélioration ou l'aggravation que nous constatons dans nos résultats en fin de cure, sont dus totalement à l'effet de la drogue ou s'ils s'inscrivent dans une des phases de l'évolution propre spontanée du syndrome, alors peu influencé par la thérapeutique. Mais nous pouvons penser que le nombre suffisant de sujets sérieux au départ élimine en partie cette erreur d'appréciation.

D'après les résultats bruts que nous avons donnés dans le chapitre précédent, nous pouvons tirer déjà quelques renseignements.

Nous voyons immédiatement que le prothipendyl semblerait avoir plus d'activité sur le comportement du malade que sur le syndrome que celui-ci présente. En effet, que nous considérions le premier ou le deuxième groupe de malades nous constatons que respectivement 55% et 76% des malades n'ont pas eu leur syndrome fondamental influencé (ou peu) par le prothipendyl.

Nous devons remarquer en même temps que dans le premier groupe où le traitement a été plus long et les doses plus élevées, les résultats sont nettement meilleurs que dans le deuxième groupe.

Par contre, 61% du premier lot et 51% du deuxième ont été considérés comme très améliorés dans leur comportement social, et nous refaisons ici la même remarque quant aux doses et à la durée du traitement en ce qui concerne le premier groupe.

On peut déjà penser, vu cette différence, qu'une plus longue durée du traitement, et à doses plus élevées serait plus efficace : c'est actuellement la tendance, certains auteurs préconisant des posologies de l'ordre du gramme (77).

Quant aux résultats des cures en association à d'autres neuroleptiques il est difficile d'en tirer des renseignements valables, celles-ci étant trop peu nombreuses.

Si nous considérons le lot des épileptiques on constate une amélioration très sensible des troubles du caractère et de la sociabilité chez 10 malades sur 12 et seulement un échec total. D'autre part il faut signaler l'absence d'aggravation et de perturbation des E.E.G. de ces malades, contrairement à ce qui se passe avec les autres neuroleptiques.

Différence avec Neuroleptiques majeurs

Les autres neuroleptiques majeurs semblent beaucoup plus efficaces sur le syndrome lui même et nous avons d'ailleurs pu "rattraper" quelques-uns de nos malades en associant un neuroleptique majeur, mais c'est là la rançon de l'importance de leurs effets secondaires. Au contraire, pour le prothipendyl, nous insistons de nouveau, après tous les cliniciens qui l'ont utilisé, sur la rareté et la bénignité de ses effets secondaires (80), et notamment neurologiques, et sur ce plan nous signalerons tout particulièrement ses propriétés anti-kinétiques, que Volmat dans une récente publication a remarquées (72) :

"D'après Sigwald, il serait non seulement akinétique, mais même anti-kinétique et pourrait être considéré comme un médicament des syndromes parkinsoniens provoqués par les neuroleptiques phénothiaziniques".

Nous avons rapporté un cas intéressant dans l'observation n° 7 où le neuroleptique majeur n'était pas un dérivé phénothiazinique, mais une butyrophénone.

Signalons dans le même ordre d'idées, la disparition d'une obésité apparue après des cures neuroleptiques.

Les seuls incidents que nous ayons remarqués, sont des malaises légers, sans chute de la tension artérielle, chez de nombreux sujets au cours des 4 ou 5 premiers jours du traitement, et un état de subexcitation chez d'autres malades qui leur permet, de ce fait, de sortir plus facilement de leur apragmatisme et de reprendre des contacts avec la société.

Faut-il rapprocher de cette dernière propriété, les rechutes brutales des états délirants que nous avons observées chez quelques-unes de nos malades classées parmi les échecs ?

Ces incidents mineurs nous permettent d'écrire que ce produit est extrêmement bien toléré.

Cette bonne tolérance générale rend ainsi possible les cures de longue durée et à de fortes doses, à la différence des neuroleptiques du type de la chlorpromazine dont l'importance de leurs effets secondaires rend plus difficile à utiliser sous ces conditions ; la chlorpromazine représente une grande différence de tolérance selon qu'elle est donnée à 100 ou à 500 mg, tandis que pour le prothipendyl nous n'avons rien observé de semblable entre 100 et 800 mg, minimum et maximum donné dans nos cures.

Ainsi, à l'heure actuelle où la cure d'entretien prend une place de plus en plus importante dans la thérapeutique psychiatrique, le prothipendyl semble être un produit qui répond positivement aux impératifs d'une telle cure ; c'est-à-dire bonne tolérance, même aux hautes doses, absence de somnolence qui :

"permet un "réveil psychomoteur" favorable aux activités psychothérapiques de groupe et à une bonne réadaptation psycho-sociale" (79)

avec possibilité de traitements de longue durée.

L'ergothérapie devient un appoint important de la thérapeutique des maladies mentales dans la mesure où elle permet au malade de se réadapter plus rapidement à la société (77) et malgré toutes les difficultés que nous avons énumérées plus haut, nous avons pu, dans le cadre de l'hôpital, mettre sur pied quelques ateliers d'ergothérapie qui nous rendent chaque jour de plus grands services.

°

°

°

CONCLUSIONS

L'importance et les progrès de la chimiothérapie dans le domaine de la psychiatrie se précisent un peu plus chaque jour, et les nouveaux composés qui nous sont présentés se font de plus en plus nombreux. Cette nouvelle et relativement récente orientation de la thérapeutique psychiatrique a profondément changé les notions que nous avions d'un hôpital classique et des traitements qui y étaient appliqués, et ces bouleversements, nous les devons à une science toute neuve, la psychopharmacologie.

Parmi tous les composés qui nous ont été proposés récemment, nous avons choisi d'essayer un nouveau neuroleptique qui n'est pas un dérivé des phénothiazines, mais dont la structure s'en rapproche ; c'est le prothipendyl ou chlorhydrate de N (3-diméthylamino-propyl-thiophényl-pyridylamine) commercialisé sous le nom de Dominal. Nous avons tenté d'étudier ce produit dans le traitement des psychoses chroniques, en prenant pour cadre un hôpital psychiatrique départemental.

Nous avons tout d'abord ébauché une revue générale de l'évolution historique de la chimiothérapie dans le domaine de la psychiatrie en insistant non seulement sur l'importance de ses résultats sur l'évolution des affections mentales et sur le malade mental lui-même, mais encore sur la reconversion de l'aspect des hôpi-

taux à laquelle nous assistons depuis quelques années, et dont elle est totalement responsable.

Nous avons ensuite approfondi les analyses des propriétés pharmacologiques générales et spéciales de ce nouveau composé ; et, en conclusion de cette étude, nous avons pensé que ce corps pouvait être classé parmi les neuroleptiques majeurs, mais qu'il possédait certains caractères qui le rapprochaient des neuroleptiques mineurs ; de plus, nous avons constaté principalement que, même à forte posologie, ce corps ne provoquait pas d'incidents secondaires neurologiques de type cataleptique, propriété caractéristique du prothipendyl.

Nous avons alors tenté de rapprocher ces résultats de données cliniques, et avons entrepris l'essai de ce nouveau neuroleptique dans des conditions que nous avons ensuite précisées.

Avant d'étudier les résultats de notre expérimentation, nous avons signalé quelques caractéristiques des malades échantillonnés en vue de cet essai clinique, c'est-à-dire service hospitalier fermé, malades présentant une psychose chronique d'évolution ancienne et ayant derrière eux un ou plusieurs longs internements.

Nous avons ensuite insisté sur les difficultés de l'évaluation de l'effet des drogues psychotropes chez nos malades, évaluation pour laquelle deux facteurs s'intriquent : la nécessité de l'évaluation des modifications du syndrome, et du comportement social de ces sujets. Nous avons donc choisi de réaliser séparément ces deux quotations, pour essayer de différencier les résultats que nous obtenions.

Nous avions, au départ, 105 malades que nous avons séparés en trois catégories : la première ayant reçu des doses assez élevées de prothipendyl, durant plus de 5 mois ; la deuxième, des doses moins élevées, durant un temps plus court (3 mois), et enfin la troisième catégorie spéciale, ne comprenant que des épileptiques.

Nous avons donné en moyenne des doses de prothi-
pendyl de 150 à 400 mg, la plus faible posologie étant
de 100 mg et la plus forte de 800 mg. Nous avons, de
plus, tenté quelques associations avec d'autres neuro-
leptiques majeurs ou mineurs.

Les incidents secondaires de ces traitements ont été
minutieusement examinés.

Les résultats que nous avons obtenus sont les
suivants :

- pour le premier groupe : 43 malades

modifications du syndrome : échecs 55 %

modification du comportement social : succès 61 %

ce qui tendrait à montrer que ce composé agit beaucoup
plus favorablement sur le comportement du malade que sur
le syndrome fondamental qu'il présente. Il semble que ce
fait soit caractéristique de ce produit et qu'il en fasse
son originalité par rapport aux autres neuroleptiques.

- pour le 2ème groupe : 50 malades

les résultats montrent, par le nombre plus
important des échecs, que le traitement gagnerait à
être poursuivi plus longtemps et à plus fortes doses ;
il n'en reste pas moins qu'ici aussi, nous constatons
une meilleure action de la drogue sur le comportement
social avec 50 % de succès que sur les modifications
du syndrome avec 76 % d'échecs.

- pour le 3ème groupe : 12 malades

Indépendamment, nous avons administré le prothi-
pendyl à des épileptiques en vue d'agir sur leurs
troubles caractériels et leur comportement social. On
a amélioré 10 malades, mais ce qui est plus important,
l'E.E.G. de ces sujets n'a pas subi de perturbations
comme il en montre souvent avec les autres neuroleptiques.

Incidents secondaires

Nous avons ensuite établi une comparaison entre les incidents secondaires engendrés par le prothipendyl et ceux donnés par les autres neuroleptiques, et nous avons constaté non seulement la rareté et la bénignité de ces incidents, mais, de plus, nous avons remarqué que le prothipendyl était capable d'améliorer certains des incidents secondaires neurologiques produits par les cures neuroleptiques, dont les états parkinsoniens.

Mais d'autre part, contrairement à d'autres auteurs, nous avons constaté au lieu de somnolence, un état de subexcitation chez certains de nos sujets.

Pour démontrer plus clairement nos résultats, nous avons choisi d'approfondir 10 cas caractéristiques, 8 succès et 2 échecs. Les six premières observations appartenant au premier groupe et les 4 autres, choisies dans le deuxième. Deux, particulièrement, nous ont paru intéressantes : la rémission d'un état d'excitation chronique et la disparition d'un état parkinsonien secondaire à une cure d'halopéridol.

En conclusion, nous avons fait une étude critique de notre méthode, en essayant d'interpréter nos résultats en les comparant avec ceux des publications antérieures, et avec ceux que l'on obtient dans les autres cures neuroleptiques.

Nous pouvons, en conclusion, classer le prothipendyl parmi les neuroleptiques, mais on ne peut, sans discussion, le classer parmi les drogues majeures ou mineures. Il reste que ce produit possède une action thérapeutique positive sur les psychoses chroniques, et qu'il est très bien toléré, donnant peu d'incidents secondaires. Ce dernier caractère permet son utilisation dans les services hospitaliers, en cure d'entretien où il facilite la réinsertion du malade mental dans le milieu social du service d'abord.

Cette resocialisation s'accompagne souvent d'une amélioration du syndrome qui peut aller jusqu'à sa rémission ; elle permet alors la sortie du malade et sa réintégration dans la société.

B I B L I O G R A P H I E

Hibernation et cure de sommeil

- 1 - DESCHAMPS A. Presse Med., 1952, 60, 43,
944-946.
- 2 - HAMON J. et coll. Ann. Med. Psychol., 1952,
2, 3, 403-407.
- 3 - LABORIT H. Presse Med., 1952, 60, 10,
206-208.
- 4 - GACHKEL et BRISSET Congrès des Aliénistes et
Neurologistes, langue
française. Luxembourg,
21-27 Juillet 1952.
- 5 - EY H. et BECARD Evolution psychiatrique ,
1952, 17, 4, 611-682.
- 6 - DELAY J. et coll. Ann. Med. Psychol., 1953,
2, 2, 224-227.
- 7 - DELAY J. et coll. Presse Med., 1953, 61, 58,
1165-1166.
- 8 - DAVIDENKOV S.N. France- URSS, Mai 1952.
- 9 - NORA G. et SAPIR H. La cure de sommeil. Masson
Ed. Paris, 1954.

Chlorpromazine

- 10 - DELAY J., DENIKER P. Congrès des Aliénistes et Neurologistes, langue française. Luxembourg, 21-27 Juillet 1952. Vol. Rapp. 497-502.
- 11 - DELAY J., DENIKER P. Ann. Med. Psychol., 1952, 2, 1, 112-117.
- 12 - DELAY J., DENIKER P. Ann. Med. Psychol., 1952, 2, 2, 267-273.
- 13 - BARUK H. et coll. Ann. Med. Psychol., 1955, 1, 3, 442-446.
- 14 - COURVOISIER S. et coll. Arch. int. Pharmacodyn., 1954, 97, 2, 149-156.

Résérpine

- 15 - NATHAN S., KLINE Ann. New-York Acad. Sc., 1954, 59, 107-132.
- 16 - DENIKER P., DELAY J. et coll. Congrès des Aliénistes et Neurologistes, langue française. Liège, Juillet 1954. Vol. Rapp. 836-891.
- 16^b - WEBER Journal Suisse de Médecine, 1954, 84, 968-970.
- 17 - NOCE H.R. et coll. J.A.M.A., 1954, 156, 9, 821-824.
- 18 - BLEULER M., STOLL W.A. Ann. New-York Acad. Sc., 1955, 61, 167-173.
- 19 - DELAY J., DENIKER P. Presse Med., 1955, 63, 32, 663-665.

Symposium Nazionale sulla
Reserpina et la clorpromazina
in Neuropsichiatrie. Milan,
15-16 Octobre 1955. Vita et
Pensiero Ed., 1956.

- 20 - BLEULER M. Encéphale, 1956, n° spécial,
34-38.
- 21 - DELAY J., DENIKER P. Presse Med., 1956, 22, 493-496.
ROPERT R.
- 22 - DELAY J. et coll. Presse Med., 1957, 79,
1771-1774.
- 23 - DELAY J., DENIKER P. Presse Med., 1959, 4,
ROPERT R. et coll. 123-126.
Presse Med., 1959, 6,
201-203.
- 24 - DELAY J., DENIKER P. Congrès de Psychiatrie et de
ROPERT R. et coll. Neurologie. Strasbourg,
21-26 Juillet 1958.
- 25 - WEISS C. Thèse, Paris, 1955.
- 26 - CARGUELLO D. Symposium sulla Réserpina et
clorpromazina. Milan,
15-16 Octobre 1955. Vol.
Rapp. 247-263.
- 27 - OVERHOLSER W. Encéphale, 1956, n° spécial,
13-19.
- 28 - DELAY J. Bull. Acad. nat. Med., 1959,
11-12, 250-255.
- 29 - PERMINGTON 112 th Meeting of A.P.A.,
Chicago, 30 Avril- 4 Mai
1956.
- 30 - DELAY J. et coll. Encéphale, 1956, n° spécial,
742-748.

- 31 - DELAY J., DENIKER P. Presse Med., 1956, 64, 22,
ROBERT R. 493-496.
- 32 - CAMERON E. ler Congrès International de
Neuro-psychopharmacologie.
Rome, 1958. In Neuro-psycho-
pharmacology. Elzevier Ed.,
Amsterdam, 1959, 217-227.
- 33 - BRILL H. ler Congrès International de
Neuro-psychopharmacologie.
Rome, 1958. In Neuro-psycho-
pharmacology. Elzevier Ed.,
Amsterdam, 1959, 189-195.
- 34 - SANDISON R.A. ler Congrès International de
Neuro-psychopharmacologie.
Rome, 1958. In Neuro-psycho-
pharmacology. Elzevier Ed.,
Amsterdam, 1959, 249-253.
- 35 - DELAY J. IIème Congrès International
de Psychiatrie. Zürich,
Septembre 1957. In Psycho-
pharmacology Frontiers.
Little-Brown; Ed., 1959,
426-429.
- 36 - DELAY J., DENIKER P. Méthodes chimiothérapiques
en psychiatrie. Masson Ed.
Paris, 1961.
- 37 - SCHULLER E. Vie Médicale, 1956, n° spé
177.
- 38 - DELAY J. Journées Thérapeutiques de
Paris. Doin, Ed., Paris, 1958.
- 39 - HAZARD R. et coll. Journées Thérapeutiques de
Paris. Doin, Ed., Paris, 1958.
- 40 - KLINE Clinical classification of
pharmaceuticals, influencing
psychological states.
Personal communication.

- 41 - KLINE Psychopharmacology frontiers.
Little Brown Ed., Boston,
1957.
- 42 - FREYHAN F.A. J. Amer. Psychopath. Ass.,
1961, 2, 5, 241-247.
- 43 - ERIK-JACOBSEN Bull. Org. mond. Santé,
1959, 21, 411-493.

Dominal

- 44 - RIFT St., Wien. med. Wschr., 1958, 32,
KRYSPIN-EXNER K. 108, 664-668.
- 45 - RONDEPIERRE J.J., Sem. Thérap., 1961, n° hors
ROPERT R. série, 78-80.
- 46 - HUGUENARD P., Sem. Thérap., 1961, n° hors
LEGER P. série, 47-53.
- 47 - DELIGNE P. Agressologie, 1961, II, 4,
CAHN J. 371-373.
- 48 - DELIGNE P. Agressologie, 1961, II, 4,
363-368.
- 49 - SCHOLLER K.L. Arztl. Wschr., 1958, 13, 47,
1045-1049.
- 50 - BOURGEOIS M.C. Sem. Hôp. Paris, 1961, 6;
554-555.

- 51 - CAMATTE R., SARLES H. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37,
62, 2989-2994.
- 52 - DUMON G. et coll. Provence Med., 1962, 2,
35-39.
- 53 - DUMON G. et coll. Sem. Thérap., 1961, 7,
639-640.
- 54 - DYRSSEN K., Svenska Läkt., 1961, 58, 46,
Von REIS G. 3364.
- 55 - THIEBAULT S. Sem. Thérap., 1961, 7,
644-646.
- 56 - DIEHR A. Die Med., 1959, 38, 1766.
- 57 - NEUSCHAEFER-RUBE R. Ther. d. Gegenw., 1959, 5,
228-231.
- 58 - STARCK G. Med. Mschr., 1958, 11,
745-747.
- 59 - Von SCHLICHTEGROLL. Arzneim. Forsch., 1958, 8,
489-503.
- 60 - GOETHE H. Arzneim. Forsch., 1958, 8,
605-607.
- 61 - KAHLER H.J. Dtsch. Med. Wschr., 1961,
20, 1001-1005.
- 62 - ENGE S., LECHNER H. Wien. Z. Nervenheilk., 1960,
XVII, 3-4, 309-323.
- 63 - DOBKIN A.B., Anesthesiology, 1960, 21,
DALE PALKO 3, 260-262.
- 64 - WIDMANN H. Med. Welt., 1961, 15,
797-801.
- 65 - SCHUTZ E. Arzneim. Forsch., 1960, 10,
11, 958-959.

- 66 - BURGE E. Mschr. Unfallheilk., 1961, 24, 66, 99-102.
- 67 - QUADBECK C. Acta neurochir., 1961, suppl. 7, 152-156.
- 68 - HYVERT M. et coll. Ann. med. psychol., 1955, 113, 4, 645-652.
- 69 - HYVERT M. Encéphale, 1956, 49, 4, 617-627.
- 70 - PICHOT P. Congrès International de Neuro-psychopharmacologie. Bâle, 1960. In Neuro-psychopharmacology. Elsevier Ed., Amsterdam, 1961, 304-318.
- 71 - PICHOT P. Ibidem. pp. 319-338.
- 72 - VOLMAT R.,
BEAUDOIN J.L. Sem. Hôp. Paris, 1961, 60, 2910-2915.
- 73 - LINKE H. Münch. Med. Wschr., 1958, 25, 100, 969-973.
- 74 - JESSEL H.J. Münch. Med. Wschr., 1960, 85, 5, 192-196.
- 75 - QUANDT J. et coll. Psychiat. Neurol., 1958, 135, 197-207.
- 76 - KUSTER H. Praxis, 1958, X, 45, 1085-1086.
- 77 - RONDEPIERRE J.J.,
ROBERT R. J. Med. et Chir. Prat., 1961, 132, 13, 587-592.
- 78 - SIVADON P. et coll. Encéphale, 1956, n° spécial, 449-455.
- 79 - CARRERE J. et coll. Ann. Med. Psychol., 1961, 2, 1, 197-206.
- 80 - SCHMIDT,
NGUYEN VAN BA Ann. Med. Psychol., 1962, 1, 1, 147-152.

